

A bélmikrobiomban élő bakteriofágok és gombák szerepe és manipulálási lehetőségük

Az American Gastroenterological Association (AGA) és a European Society of Neurogastroenterology and Motility (ESNM) március 15–16-án 13. alkalommal rendezte meg éves világkongresszusát Washingtonban. A konferencia főtémája az volt, hogyan változtatható meg az emberi bél mikrobiomja az egészség fennmaradása és a betegségek gyógyítása érdekében. A sokat kutatott és tárgyalt baktériumok mellett kiemelten foglalkoztak a bélmikrobiomban élő bakteriofágok és gombák szerepével.

A Gut Microbiota for Health (GMFH) 2025-ös világkongresszusán a szakértők kiemelték, hogy bár a bélmikrobiommal foglalkozó kutatások elsősorban a baktériumokra irányulnak, a bélben élő bakteriofágoknak és a gombáknak is fontos szerepük van az egészség megőrzésében és a betegségek kialakulásában. A gombák a mikrobiom teljes genetikai anyagának <1%-át, de a teljes biomassza 1-2%-át teszik ki. „Viszonylagos ritkaságuk ellenére fontos és kritikus hatással vannak a bélrendszer egészségére” – ez a hatás az immunrendszerrel való egyedülálló kapcsolódási pontjából ered, mondta Dr. Kyla Ost (University of Colorado, Denver), akinek kutatásai erre a kapcsolódási pontra összpontosítanak.

A bakteriofágok – a baktériumokat megfertőző és elpusztító vírusok – pedig igen nagy számban fordulnak elő a bélben. „A bakteriofágok akkor kezdik kolonizálni a gyomor–bél traktusunkat, amikor röviddel a születésünk után kialakul a saját mikrobiomunk, és ettől kezdve kölcsönhatásba lépnek az ott lévő baktériumokkal, alakítják a baktériumfajokat” – hangsúlyozta Dr. Robert „Chip” Schooley (University of California San Diego School of Medicine) a bélrendszer baktériumokon kívüli öko-

szisztémájáról szóló ülésen. Bár számos, eddig is ismert bélmikrobiomot befolyásoló tényező van (étrend, genetika, immunválasz), de valószínűleg a bakteriofágok befolyásolják leginkább, hogy mely baktériumok szaporodnak a bélrendszerben.

Az legaktuálisabb kérdések közül az alábbiakat emeljük ki:

– Hogyan használhatók a fágok a bél mikrobiomjának manipulálására és a gasztrointesztinális rendszerrel (GI) kapcsolatos betegségek befolyásolására?

– Hogyan lehet korlátozni a komenzális gombák patogén potenciálját?

„ÚJ ÉLET” A FÁGTERÁPIA SZÁMÁRA

Schooley szerint a bakteriofágok ígéretes megközelítést jelentenek a multidrog-rezisztens (MDR) bakteriális kórokozók kezelésére a növekvő rezisztencia és az új szerekre irányuló kutatások idején. (2019-ben becslések szerint világszerte 4,95 millió haláleset volt köthető a baktériumok antimikrobiális rezisztenciájához, 2050-re pedig az előrejelzések szerint ez a szám 8,22 millióra fog emelkedni.)

A közvetlen megbetegedést okozó bakteriális kórokozók elnyomása mellett

azonban a fágterápia potenciálisan képes elnyomni azokat a baktériumokat, amelyekről úgy vélik, hogy hozzájárulnak a krónikus betegségek kialakulásához. „Vannak koncepciót igazoló tanulmányaink arról, hogy a fágok képesek modulálni az emésztőrendszerben lévő baktériumokat”, és egyre több klinikai vizsgálat van folyamatban a fágok GI és más betegségek esetén történő alkalmazásával kapcsolatban.

A fágokat alig több mint egy évszázaddal ezelőtt fedezték fel, de az antibiotikumok kifejlesztése után a fágterápiáról széles körben lemondtak, kivéve Oroszországot és a volt keleti blokk országait, ahol a fágterápiát továbbra is alkalmazták. A fágterápia akkor kelt új életre Nyugaton, amikor tíz-tizenöt évvel ezelőtt egyre több figyelemre méltó esetről számoltak be, köztük arról, amikor a San Diego-i Kaliforniai Egyetem munkatársa, Dr. Tom Patterson potenciálisan halálos, multidrogrezisztens bakteriális fertőzést kapott Egyiptomban, és végül a bakteriofágterápia segítségével sikerült megmenteni. (Az esetről a *The Perfect Predator* című könyvben is olvashattunk.)

Azóta a szakirodalomban fellelhető esetismertetések szerint „több száz embert

kezeltek bakteriofágokkal Amerikában és Európában”, leggyakrabban tüdőfertőzések, valamint beültetett érrendszeri és ortopédiai eszközök fertőzései miatt – mondta Schooley, aki erről társszerzőként már a *Cell*-ben 2023-ban megjelent, a fágbiológiát, valamint a fágterápia fejlődését és jövőbeli irányait ismertető cikkében is beszámolt.¹

A bakteriofágok alkalmazása a szisztémás fertőzések megelőzésére a magas kockázatú időszakokban – például a hematológiai betegségek kemoterápiás kezelése során – az egyik fő kutatási terület.

Az allogén vérképző őssejt-transzplantáción (HSCT) áteső betegek klinikai vizsgálatához vezető kutatás során a kutatók egész fágkönyvtárakat szűrtek át az *Escherichia coli* baktériumokat erőteljesen elpusztító fágok feltalálása érdekében. A tail fiber engineering és a CRISPR technológia segítségével ezután a leginkább hatékony négy bakteriofág kombinációját úgy alakították ki, hogy szelektíven elpusztítsa az *E. coli* baktériumokat – beleértve a fluorokinolon-rezisztens törzseket is, amelyek a HSCT kemoterápiás kezelése során a bélből a véráramba transzlokálódhatnak, és szepszist okozhatnak.

Egy egérmodellben a CRISPR-rel felerősített négyfágos koktél (SNIPR001) a székletben lévő *E. coli*-kolóniák számának folyamatos csökkenéséhez vezetett, ami azt mutatja, hogy a bakteriofágok segítségével modulálni lehet ezeket a baktériumokat a bélben. Sőt, a CRISPR-fejlesztés erősítette a fágok biofilmek lebontására való képességét, ami azt jelzi, hogy a bakteriofágokat erősebb pusztításra lehet serkenteni. Az ide vonatkozó 1b/2a fázisú vizsgálat tervezési szakaszban van.

TERÁPIÁS FÁGOK EGYÉB BETEGSÉGEKBE

A bakteriofágokkal az alkoholos májbetegséget enyhítő bélbaktérium is célba vehető. Az alkoholos májgyulladásban

szenvedő betegek bélmikrobiomja módosult összetételű, gyakran megnövekedett számú *Enterococcus faecalis*-t tartalmaz, amely egy citolizin nevű exotoxint termelésével súlyosítja a májkárosodást, ezáltal fokozott halálozással jár.

San Diegó-i kutatók által publikált vizsgálat során megállapították, hogy az alkoholos hepatitiszben szenvedő, citolizinpozitív betegek széklete súlyosbítja az etanol által kiváltott májbetegséget gnotobiotikus egerekben, és a citolitikus *E. faecalis* elleni fágterápia megszünteti azt. A kutatás azt is feltárta, hogy a fágterápia szelektíven célozhatja a Crohn-betegségben megtapadt invazív *E. coli*-t, valamint a bélmikrobiomban a *Klebsiella pneumoniae*-t, amely súlyosbítja a gyulladásos bélbetegségeket (IBD).²

Japán kutatók pedig arról számoltak be, hogy a *K. pneumoniae* elleni bakteriofágterápia primer szklerotizáló kolangitiszben csökkentheti a betegség és a májgyulladás súlyosságát.³

A fágok terápiás alkalmazásával kapcsolatos kihívások közé tartozik a fágok szűk gazdaszervezeti tartománya és az *in vitro* fágérzékenységi vizsgálatok bizonytalan előrejelző értéke. Még nem tudjuk, hogyan lehet olyan jól elvégezni a rezisztenciavizsgálatot, mint az antibiotikumok esetében.

Ezenkívül a legtöbb fág általában savérzékeny, ami olyan stratégiákat igényel, amelyek mérséklék a gyomorsav okozta inaktiválást. A fágok farmakológiájával kapcsolatban jelentős tudásbeli hiányosságaink vannak. „Azt is tudjuk, hogy a fágokra adott adaptív immunválaszok hatással lehetnek a terápiára, de gyakran nem befolyásolják azt, és ezt a klinikai vizsgálatok során jobban meg akarjuk érteni” – mondta Schooley.

A „lizogén” életmódot folytató fágok – szemben a terápiás céllal használt lizotikus fágokkal – hozzájárulhatnak az antibiotikumrezisztenciához azáltal, hogy elősegítik a baktériumok rezisztenciagénjeinek cseréjét.

ABLAK A MIKROBIOMRA

Az emberi bél mikrobiomját elsősorban a *Saccharomyces*, *Candida* és *Malassezia* nemzetségekbe tartozó gombák alkotják, közülük a *Candida* fajok dominálnak. A gombasejtek különböző immunstimuláló molekulákat rejtenek, s a baktériumokhoz és a mikrobiom más tagjaihoz képest eltérő immunútvonalakat aktiválnak – mondta Ost.

Egyes gombák, köztük a *Candida* nemzetséghez tartozók, olyan adaptív és veszélyes immunválaszokat aktiválnak, amelyek elősegítik az anyagcsere egészségét és védelmet nyújtanak a fertőzésekkel szemben. Egy nemrégiben a *Science*-ben megjelent tanulmány szerint például a *C. dubliniensis*-szel való kolonizáció nagyon fiatal egerekben, amelyek széles spektrumú antibiotikumoknak voltak kitéve, makrofágfüggő módon elősegítette a béta-sejtek terjeszkedését és fejlődését a hasnyálmirigyben, javítva az anyagcsere egészségét és csökkentve a cukorbetegség előfordulását.⁴

A gombák súlyosbíthatják és állandósíthatják a gyulladást, például az IBD-t. Valójában sok előnyös és hátrányos hatásért ugyanazok a gombafajok felelősek. Különösen igaz ez a *Candida*-ra, amely egész életen át kolonizálja a bélmikrobiótát, ritkán okoz betegséget, de amikor igen, akkor rendkívül patogén lehet.

A *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* című folyóiratban Ost társszerzővel közölt, 2023-as áttekintő tanulmánya a gombák szerepét írja le a bélrendszeri betegségekben, köztük az IBD, a vastagbélrák és a hasnyálmirigyrák esetében.⁵

A komenzális gombák patogén potenciálja nagymértékben függ azok törzsétől, morfológiájától és a virulenciafaktorok kifejeződésétől. A *C. albicans* például összefüggésbe hozták a bélgyulladással és az IBD-vel. Míg néhány más *Candida* faj, a *C. albicans* is „lenyűgöző alakváltó”, átmenetet képez egy kevésbé patogén „élesztő”-morfológia és egy hosszúkás, tapadó

„hifa” forma között, amely utóbbi erősebb patogén.

Több kutatás arra is rávilágított, hogy a *C. albicans* hifa morfológiája – és az általa termelt adhezinek (a hámsejtekhez való tapadást könnyítő fehérjék) és citolitikus toxin – az immunglobulin A (IgA)-t célozzák meg és szuppresszálják a bélben. A bélrendszerünket nagy mennyiségű IgA-antitest védi, ezek az IgA-k kölcsönhatásba lépnek a mikrobiótával, és nagy szerepet játszanak abban, hogy milyen mikrobák vannak jelen. Az emberi, tünetekkel járó IgA-hiányt összefüggésbe hozták a *C. albicans* túlszaporodásával.

Lehetségesnek tűnik, hogy a betegség elleni védekezés érdekében kihasználjuk a hifaszpecifikus IgA-választ. Már rendelkez-

zésre áll egy kísérleti, Candida-gomba elleni vakcina (NDV-3A), amelyet úgy terveztek, hogy adhezinspecifikus immunválaszt indukáljon. A vakcina a vastagbélgyulladás egérmodelljében védelmet nyújtott a *C. albicans* által okozott károsodással szemben. Azonnali IgA-választ idézett elő, amely a bélrendszerben lévő *C. albicans* ellen irányult.

A *C. glabrata*, amelyet szintén összefüggésbe hoztak a bélgyulladással és az IBD-vel, nem képez hifákat, de a legújabb kutatások szerint – a törzstől függően – szintén kiválthat bélrendszeri IgA-választ.

Dr. Fenyvesi András
gasztroenterológus főorvos
Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház



Irodalom:

1. Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, et al. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell* 2023;186(1):17-31, doi: 10.1016/j.cell.2022.11.017.
2. Duan Y, Llorente C, Lang S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature* 2019;575(7783):505-511, doi: 10.1038/s41586-019-1742-x.
3. Ichikawa M, Nakamoto N, Kredon-Russo S, et al. Bacteriophage therapy against pathological //Klebsiella pneumoniae// ameliorates the course of primary sclerosing cholangitis. *Nat Commun* 2023;14:3261, doi: 10.1038/s41467-023-39029-9
4. Hill JH, Bell R, Barrios L, et al. Neonatal fungi promote life-long metabolic health through macrophage-dependent β cell development. *Science* 2025;7:387(6738):eadn0953, doi: 10.1126/science.adn0953
5. Limon JJ, Skalski JH, Underhill DM. Commensal Fungi in Health and Disease. *Cell Host Microbe* 2017;22(2):156-165, doi: 10.1016/j.chom.2017.07.002